



Concordancia entre el diagnóstico clínico y los resultados  
anatomopatológicos de los niños que fallecieron por neumonía en la unidad  
de cuidado intensivo pediátrico de dos instituciones de la ciudad de Bogotá.

Daniel Arlett Castro Gomez

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Especialización en Cuidado Intensivo pediátrico  
Bogotá, Colombia  
2015

Concordancia entre el diagnóstico clínico y los  
resultados anatomopatológicos de los niños que  
fallecieron por neumonía en la unidad de cuidado  
intensivo pediátrico de dos instituciones de la ciudad de  
Bogotá.

**Daniel Arlett Castro Gomez**

Trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título  
de:

Especialista en cuidado intensivo pediátrico

Director (a): JAVIER ALFONSO GODOY CORDOBEZ  
Codirector (a): PABLO VASQUEZ HOYOS, LUIS CARLOS MAYA HIJUELOS  
LINA JARAMILLO, FERNANDO POLO

Grupo de Investigación:  
ESPECIALIDAD EN CUIDADO CRITICO PEDIATRICO (GrupLAC)  
PATOLOGIA DEL HOSPITAL DE LA MISERICORDIA Y HOSPITAL SAN JOSE  
CENTRO

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Especialización en Cuidado Intensivo pediátrico  
Bogotá, Colombia  
2015

## RESUMEN

**Introducción.** Las neumonías están entre las primeras causas de mortalidad en las unidades de cuidado intensivo pediátrico (UCIP) pero su diagnóstico clínico en ocasiones se dificulta por el compromiso general en que ingresa el paciente. No se conocen, en Colombia, estudios que describan el grado de acuerdo entre el diagnóstico clínico antemortem y los resultados de autopsias.

**Objetivo.** Conocer la concordancia entre el diagnóstico clínico y los resultados anatomopatológicos de los niños que fallecieron por neumonía en dos UCIP de dos instituciones en la ciudad de Bogotá.

**Método.** Estudio de concordancia. Se incluyeron pacientes entre 1 mes y 18 años que fallecieron en UCIP entre enero de 2008 y diciembre de 2015. Se evaluó la concordancia entre el diagnóstico clínico de neumonía y el diagnóstico anatomopatológico, utilizando un coeficiente Kappa de Cohen. Se comparó los pacientes con discrepancia en la autopsia en cuanto a sus variables demográficas y ayudas diagnósticas al diagnóstico de la neumonía.

**Resultados.** Se revisaron 199 autopsias y se incluyeron 58 casos con neumonía. El acuerdo entre el diagnóstico clínico y la autopsia fue de 56,9% con un Kappa de -0,03 (IC95% -0,11 a 0,04). Los hallazgos pulmonares en estos casos de discrepancia fueron: 50% daño alveolar difuso, 29% edemas pulmonares, 17% hemorragias alveolares. Solo un caso de neumonía en autopsia no fue detectado en la clínica. En el análisis bivariado se encontró una mayor frecuencia de opacidades en la radiografía al momento del diagnóstico en los casos de neumonía en la autopsia 64,58% vs 35,42% ( $p=0,043$ ). Otras diferencias, aunque clínicamente importantes no fueron significativas.

**Discusión y conclusiones.** El grado de acuerdo entre los casos de neumonía clínica y de autopsia es bajo. Aunque se observan algunas variables que pueden tener relevancia clínica, se requieren mayores números de casos con estos hallazgos para poder confirmar estas diferencias.

**Palabras claves:** Neumonía, Autopsia, Mortalidad, Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico.

## ABSTRACT

**Introduction:** Pneumonias are among the first causes of mortality in pediatric intensive care units (PICU) but their clinical diagnosis is sometimes hampered by the general commitment of the patient. There are no known studies in Colombia that describe the degree of agreement between the clinical diagnosis of antemortem and the results of autopsies.

**Objective:** To know the concordance between the clinical diagnosis and the anatomopathological results of the children who died due to pneumonia in two PICUs of two institutions in the city of Bogotá.

**Methodology:** Concordance study. We included patients between 1 month and 18 years who died in PICU between January 2008 and December 2015. The concordance between the clinical diagnosis of pneumonia and the pathological diagnosis was evaluated using a Cohen Kappa coefficient. Patients with autopsy discrepancy were compared in terms of their demographic variables and diagnostic aids to the diagnosis of pneumonia.

**Results:** 199 autopsies were reviewed and 58 cases with pneumonia were included. The agreement between the clinical diagnosis and the autopsy was 56.9% with a Kappa of -0.03 (95% CI -0.11 to 0.04). The pulmonary findings in these cases of discrepancy were: 50% diffuse alveolar damage, 29% pulmonary edema, 17% alveolar hemorrhage. Only one case of autopsy pneumonia was not detected in the clinic. In the bivariate analysis, a higher frequency of opacities was found on radiography at the time of diagnosis in cases of pneumonia at autopsy 64.58% vs 35.42% ( $p = 0.043$ ). Other differences, although clinically important, were not significant.

**Discussion and Conclusions:** The degree of agreement between cases of clinical pneumonia and autopsy is low. Although some variables may be clinically relevant, larger numbers of cases are required with these findings to confirm these differences.

**Key words:** Pneumonia, Autopsy, Mortality, Pediatric Intensive Care Units.

## Índice de contenido

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>2. ANTECEDENTES.....</b>	<b>9</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>5. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>15</b>
<b>5.1 ETIOLOGÍA.....</b>	<b>16</b>
5.1.1 INFECCIÓN POR <i>STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE</i> .....	17
5.1.2 NEUMONÍAS CAUSADAS POR OTROS PATÓGENOS IMPORTANTES .....	19
<b>5.2 CLÍNICA.....</b>	<b>20</b>
<b>5.3 NEUMONÍA ASOCIADO AL CUIDADO DE LA SALUD.....</b>	<b>21</b>
<b>5.4 NEUMONÍA ASPIRATIVA .....</b>	<b>22</b>
<b>5.5 ABSCESO PULMONAR.....</b>	<b>23</b>
<b>5.6 AUTOPSIA EN NEUMONÍA .....</b>	<b>24</b>
5.6.1. NECROPSIA Y ETIOLOGÍA.....	25
5.6.2 INCONVENIENTES DE LOS ESTUDIOS DE AUTOPSIA.....	30
<b>6. OBJETIVOS.....</b>	<b>34</b>
<b>6.1 OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>34</b>
<b>6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>34</b>
<b>7. METODOLOGÍA PROPUESTA.....</b>	<b>35</b>
<b>7.1 TIPO DE ESTUDIO.....</b>	<b>35</b>
<b>7.2 SITIO DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>35</b>
<b>7.3 POBLACIÓN.....</b>	<b>35</b>
7.3.1 POBLACIÓN UNIVERSO.....	35
7.3.2 POBLACIÓN OBJETO.....	35
<b>7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN.....</b>	<b>36</b>
7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	36
7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	36
<b>7.5 MUESTRA Y MUESTREO .....</b>	<b>36</b>
<b>7.6 DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN DE VARIABLES .....</b>	<b>37</b>
<b>7.7 LIMITACIONES, CONTROL DE ERRORES Y SESGOS .....</b>	<b>41</b>
7.7.1 LIMITACIONES.....	41
7.7.2 SESGOS DE SELECCIÓN .....	41

7.7.3 SESGO DE MEDICIÓN.....	41
7.8 MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS .....	42
<b>8. PLAN ANÁLISIS.....</b>	<b>43</b>
<b>9. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....</b>	<b>44</b>
<b>10. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....</b>	<b>45</b>
<b>11. RESULTADOS .....</b>	<b>46</b>
<b>12. DISCUSION.....</b>	<b>49</b>
<b>13. CONCLUSIONES.....</b>	<b>54</b>
<b>14. PRESUPUESTO .....</b>	<b>55</b>
<b>15. ANEXO A: Tabla 2. CARACTERÍSTICAS GENERALES.....</b>	<b>56</b>
<i>15.1 ANEXO B: Tabla 3. CONCORDANCIA ENTRE EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y RESULTADO DE AUTOPSIA.....</i>	<i>57</i>
<i>15.2 ANEXO C: Tabla 4. ANÁLISIS BIVARIADO ENTRE LOS CASOS CON Y SIN NEUMONÍA EN LA AUTOPSIA.....</i>	<i>58</i>
<b>16 Figura 1. AISLAMIENTO DE GÉRMESES DEL TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS.....</b>	<b>59</b>
<b>17 BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>60</b>

## **1. Introducción.**

Por muchos años la necropsia clínica ha sido utilizada para confirmar los diagnósticos y apoyaren la formación académica del personal médico, es una herramienta importante para la evaluación de la calidad y precisión diagnóstica(1). La necropsia pediátrica es de especial valor a causa de los síntomas atípicos y antecedentes clínicos menos precisos de los niños, que en ocasiones dificultan diagnóstico premortem acertado. A pesar del avance en pruebas diagnósticas, la necropsia proporciona respuestas a preguntas clínicas no resueltas, y con frecuencia revela diagnósticos errados realizados por estos estudios modernos(2).

En la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP) las autopsias son de gran ayuda, ya que brindan información adicional como: los hallazgos que pasan desapercibidos al clínico, las complicaciones de procedimientos invasivos o de estudios de seguimiento(3, 4). Adicionalmente describen las discrepancias en los diagnósticos clínicos y post mortem que pueden llegar a ser hasta de un 73%(1), ya sea si se trata de un hospital universitario o de una unidad de cuidado intensivo(5, 6).

Las infecciones respiratorias se encuentran entre las primeras causas de mortalidad en las UCIP, y las neumonías ocupan el primer o segundo lugar(7-9). Las discrepancias entre los diagnósticos de neumonía pre y posmortem, se deben principalmente los síntomas inespecíficos en los niños más pequeños y a las

dificultades de diferenciar el agente etiológico viral o bacteriano(10), se pretende realizar un estudio, donde se evalúe la concordancia entre el diagnóstico clínico y diagnóstico anatomopatológico de los niños que fallecen por neumonía y las discrepancias entre la etiología viral o bacteriana, en dos UCIP de la ciudad de Bogotá.



## **2. Antecedentes**

La neumonía adquirida en la comunidad puede presentarse con síntomas clínicos similares, independientemente si la causa es viral o bacteriana. El diagnóstico clínico en ocasiones no es suficiente para discriminar rápidamente entre estas causas(11). El manejo de la neumonía en la infancia, suele contemplar el empleo de antibióticos en forma empírica y sistemática. Como la mayoría de las causas de las neumonías en menores de 5 años de edad no son bacterianas, el identificar oportunamente la etiología, ayuda a adoptar una conducta terapéutica adecuada y reducir el empleo innecesario de antibióticos(12). Sin embargo, uno de los principales problemas que debe afrontar el médico ante un paciente con neumonía, es esa pequeña proporción de pacientes que requieren manejo antimicrobiano, ya que si no es prontamente establecido puede tener repercusiones en el estado de salud, llevando en muchas ocasiones a mortalidad.

Técnicas diagnósticas se han descrito para ayudar con el diagnóstico de neumonía, y con el agente causal, con diferentes resultados de precisión, siendo la principal y más utilizada la radiografía de tórax. Lamentablemente, no siempre suele estar disponible en el momento del ingreso del paciente, cuando debe definirse la conducta terapéutica. Algunas revisiones sistemáticas concluyen que el patrón radiográfico no permite distinguir la etiología, pero otros trabajos aportan datos que pueden colaborar en identificar la neumonía bacteriana cuando se evalúa según métodos estandarizados(12). Otro métodos diagnósticos, como la ultrasonografía pulmonar, se han utilizado para identificar, y diferenciar la neumonía bacteriana, la

neumonía viral, y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), sin embargo los reportes de acuerdo interobservador de 0,82 (0,63 a 0,99), demuestran una baja precisión en los resultados(13). En ocasiones el uso de estos exámenes aumenta el retraso en el tratamiento y la duración de la estancia de los pacientes con sospecha y en quienes no se realizó tratamiento inmediato, llevando consigo a complicaciones y gastos en el sistema de salud(13).

En la actualidad, los datos derivados de la autopsia representan el estándar de oro para determinar la etiología de neumonía, ya que la historia clínica y los exámenes complementarios pueden tener una tasa de error hasta del 30%. Las necropsias no son solo útiles en conocer la causa de mortalidad, sino que también dan a conocer hallazgos que el medico pudo haber pasado por alto, o demostrar complicaciones de procedimientos, y el servir para realizar retroalimentación acerca de protocolos diagnósticos y de manejo. Un ejemplo es el estudio realizado por Cardoso y col(14), en su estudio de autopsias, describen tasas de mortalidad del 20% para las UCIP y revelaron hallazgos inesperados en 73 pacientes del estudio (72%) y de estos 12 pacientes (12%), si se hubiera logrado un diagnóstico correcto, lo cual habría dado lugar a un cambio en la terapia con otros probables resultados.

A pesar de la reconocida eficacia de la autopsia como una herramienta para la educación médica y como método para la evaluación de la precisión diagnóstica en general, la reducción en su práctica es un fenómeno que se observa en todo el mundo(15, 16), lo que disminuye la posibilidad de evaluación de la precisión con que se realizan los diagnósticos en las UCIP, apoyo en la educación y mejoramiento

continuo. Es importante para nosotros conocer cómo se encuentra la Concordancia entre diagnóstico clínico y patológico de la neumonía, y en especial en cuanto a la etiología, razón por la cual nace la idea de este estudio.

### **3. Justificación**

Las infecciones respiratorias agudas, especialmente la neumonía, son una causa importante de morbilidad y mortalidad en niños menores de 5 años y pueden ser responsables de alrededor de dos millones de muertes al año en el mundo. Se encuentran entre las principales causas de mortalidad en los hospitales pediátricos y en 1970, la neumonía y la influenza se encontraban entre las cinco primeras causas de mortalidad entre los niños de 1-4 y 5-14 años de edad, a finales de la primera década del 2000, a pesar de los avances en terapia microbiológica, en la tecnología y en la sistematización de terapias, las infecciones respiratorias todavía ocupan un lugar muy importante en la mortalidad infantil(9).

Aunque la mayoría de los casos las neumonías son de tipo viral, es importante identificar la neumonía bacteriana para proporcionar una terapia apropiada, esto en ocasiones es difícil de realizar, lo que lleva a retraso en la instauración del tratamiento y con ello a la respuesta terapéutica adecuada. Un ejemplo es el caso de *Mycoplasma pneumoniae*, un diagnóstico específico es importante porque el tratamiento de la infección con antibióticos beta-lactámicos es ineficaz(14).

El patrón de oro para las neumonías de tipo viral y bacteriano son los hallazgos histopatológicos, pero con el advenimiento de las nuevas tecnologías, el uso de estas como un medio para evaluar la precisión diagnóstica ha disminuido notablemente(17, 18). Los estudios anatomopatológicos permiten aportar a los clínicos, los familiares y la sociedad el conocimiento de las causas reales de

mortalidad, con indicadores que pueden ser la base de políticas de salud pública(19). En Colombia no se ha realizado un estudio para conocer el grado de precisión diagnóstico de pacientes que fallecen por neumonía.

#### **4. Pregunta de investigación**

¿Cuál es la concordancia entre el diagnóstico clínico y los resultados anatomopatológicos de los niños que fallecieron por neumonía en dos unidades de cuidado intensivo pediátrico de dos instituciones en la ciudad de Bogotá entre enero 2008 y diciembre del 2015?

## **5. Marco teórico.**

La neumonía es una infección del tracto respiratorio inferior que involucra las vías aéreas y el parénquima pulmonar, con la consolidación de los espacios alveolares. Los defectos en las defensas del huésped aumentan el riesgo de neumonía y estas son la principal causa de muerte en niños menores de 5 años, reportada en 15% y más del 95% ocurren en los países en vías de desarrollo(20, 21). En ocasiones la infección se presenta luego de una infección del tracto respiratorio superior y suele ser de inicio brusco, con fiebre alta, escalofríos, dolor pleurítico y tos productiva mucopurulenta; algunos pacientes pueden presentar hemoptisis. Los virus y el *Streptococcus pneumoniae* constituyen las causas más común de neumonía aguda adquirida en la comunidad (NAC)(22, 23).

La neumonía lobar o multilobar describe la neumonía localizada en uno o más lóbulos del pulmón. La neumonía atípica describe patrones típicamente más difusos o intersticial de neumonía lobar. La bronconeumonía se refiere a la inflamación del pulmón que se centra en los bronquiolos y conduce a la producción de un exudado mucopurulento que obstruye algunos de estas pequeñas vías respiratorias, y provoca la consolidación irregular de los lóbulos adyacentes. La neumonitis intersticial se refiere a la inflamación del intersticio, que se compone de las paredes de los alvéolos, los sacos alveolares y conductos, y los bronquiolos(24).

Contaminantes que llegan a las vías respiratorias son atrapados en la mucosidad secretada por las células caliciformes, los cilios en las superficies epiteliales, que

compone el sistema del “ascensor ciliar”, se mueven en forma sincrónica para expulsar las partículas hacia arriba, hacia las vías respiratorias centrales y a la garganta, donde son tragadas o expectoradas. Neutrófilos polimorfonucleares de la sangre y macrófagos de los tejidos ingieren y destruyen los microorganismos. La IgA secretada en el fluido de la vía aérea superior protege contra las infecciones invasivas y facilita la neutralización viral.

## **5.1 Etiología**

La mayoría de causas de NAC que requieren hospitalización son ocasionadas por el virus sincitial respiratorio (VSR) en menores de 5 años junto a otros virus respiratorios (rinovirus, Metapneumovirus) y *Mycoplasma pneumoniae* en niños mayores de 5 años de edad. El *Streptococcus pneumoniae* es el encargado de generar la mayor cantidad de neumonías bacteriana, y se presenta en niños de cualquier edad fuera del período neonatal. *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* son las principales causas de neumonía atípica(25).

En general las neumonías virales se asocian más a menudo con tos, sibilancias o estridor; La fiebre es menos prominente que la neumonía bacteriana. La congestión de la mucosa y la inflamación de las vía respiratoria superior sugieren una infección viral(26). Las neumonías bacterianas normalmente se asocian con fiebre alta, escalofríos, tos, disnea y la auscultación de consolidación pulmonar. La neumonía atípica en los niños pequeños se caracteriza por taquipnea, tos, crepitaciones en la auscultación, y concomitante puede estar presente la conjuntivitis (lactantes). La



hiperinsuflación, común en el asma, acompaña a las infecciones virales del tracto respiratorio inferior(27).

### **5.1.1 Infección por *Streptococcus pneumoniae***

Las infecciones neumocócicas se producen con mayor frecuencia en tres subgrupos de pacientes:

1. Aquellos con enfermedades crónicas subyacentes tales como insuficiencia cardiaca o diabetes.
2. Aquellos con defectos inmunitarios congénitos o adquiridos.
3. Los que tienen la función esplénica disminuida o ausente (por ejemplo, enfermedad de células falciformes o después de esplenectomía). Estas infecciones son más probables debido a que el bazo contiene la colección más grande de los fagocitos y por lo tanto es el principal órgano responsable de la eliminación de los neumococos de la sangre. El bazo es también un órgano importante para la producción de anticuerpos contra los polisacáridos, que son los anticuerpos protectores dominante contra bacterias encapsuladas.

Cuando se presenta infección pulmonar neumocócica, es común encontrar patrones de neumonía lobar o bronconeumonía; esta última es mucho más frecuente en las edades extremas. Las infecciones neumocócicas pulmonares generalmente son adquiridas por la aspiración de la flora de la faringe, los lóbulos inferiores o el lóbulo medio derecho está implicado con más frecuencia. Las complicaciones son mucho más probables con el neumococo serotipo 3(27).

En el patrón bronconeumónico, los focos de consolidación inflamatoria se distribuyen en parches a lo largo de uno o varios lóbulos, más frecuentemente bilateral y basal. Se presentan lesiones bien desarrolladas de hasta 3 o 4 cm de diámetro, ligeramente elevada y son de color gris-rojo a amarillo; la confluencia de estos focos puede ocurrir en casos graves, produciendo la aparición de una consolidación lobar(28).

El tejido pulmonar alrededor de las áreas afectadas es usualmente hiperémica y edematosa. La afectación pleural es menos común que en la neumonía lobar. Histológicamente, la reacción consiste en exudado supurativo focal que llena los bronquios, bronquiolos y los espacios alveolares adyacentes(29).

Con el tratamiento adecuado, el pulmón puede en la mayoría de casos resolver la inflamación y el daño, pero en ocasiones pueden ocurrir complicaciones como:

1. La destrucción del tejido y necrosis que puede dar lugar a la formación de abscesos.
2. El material supurativo puede acumularse en la cavidad pleural, produciendo un empiema.
3. La organización del exudado intraalveolar puede convertir las áreas del pulmón en tejido fibroso sólido.
4. La difusión bacteriémica puede provocar meningitis, artritis, o endocarditis infecciosa.

El examen de esputo es utilizado para el diagnóstico; la presencia de numerosos

neutrófilos con el típico diplococo Gram positivos, en forma de lanceta es característico; sin embargo, el *S. pneumoniae* es parte de la flora endógena, lo que gran cantidad falsos positivos se pueden obtener por este método. El aislamiento de neumococos de cultivos de sangre es más específico.

Durante las primeras fases de la enfermedad, los hemocultivos pueden ser positivos en 20% a 30% de las personas con neumonía(30). Siempre que sea posible, la sensibilidad a los antibióticos se debe determinar. Vacunas antineumocócicas comerciales que contienen polisacáridos capsulares de los serotipos comunes de las bacterias están disponibles, y su efectividad recomienda su uso en personas en riesgo de infecciones neumocócicas(27).

### **5.1.2 Neumonías causadas por otros patógenos importantes**

Otros organismos frecuentemente implicados en las neumonías bacterianas son el *Haemophilus influenzae*, la *Moraxella catarrhalis*, el *Staphylococcus aureus*, la *Klebsiella pneumoniae*, la *Pseudomonas aeruginosa* y la *Legionella pneumophila* entre otras

## **5.2 Clínica**

Los signos clínicos dependen de la edad. En el lactante menor, la apnea puede ser el primer signo de neumonía. La fiebre, escalofríos, taquipnea, tos, malestar general y dolor torácico pleurítico, son comunes en los escolares y preescolares. Es difícil que hallazgos del examen físico puedan distinguir confiablemente neumonías

virales y bacterianas, pero un examen físico completo puede ayudar a identificar otros focos de enfermedad o hallazgos asociados a sugerir una etiología(31).

La pobre excursión diafragmática puede indicar pulmones hiperinsuflados o una incapacidad para la expansión debido a una gran consolidación o derrame. Matidez a la percusión puede ser debido a infiltrados lobulares o segmentarios, o líquido pleural. La auscultación puede ser normal en la neumonía temprana o muy focalizada, pero la presencia de crepitantes localizadas, roncus y sibilancias puede ayudar a detectar y localizar una neumonía. Sonidos respiratorios distantes pueden indicar un área grande, con poca ventilación de consolidación o líquido pleural(31).

Las neumonías bacterianas frecuentemente causan que el líquido inflamatorio se acumule en el espacio pleural adyacente, provocando un derrame paraneumónico o, si es purulenta, un empiema. Los derrames pequeños pueden no requerir ningún tratamiento especial. Los grandes derrames pueden restringir la respiración y requerir drenaje. La cicatrización de las vías respiratorias y el tejido pulmonar puede dejar bronquios dilatados, lo que resulta en las bronquiectasias y aumento del riesgo de infección recurrente(31).

La neumonía que causa necrosis del tejido pulmonar puede convertirse en un absceso pulmonar, problema poco común en los niños y por lo general es causada por la aspiración, la infección detrás de un bronquio obstruido, o por ciertos microorganismos virulentos. Las bacterias anaeróbicas suelen predominar, junto con diversos estreptococos, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas*

aeruginosa y *Staphylococcus aureus*. La radiografía de tórax o una tomografía computarizada revela una lesión cavitaria, a menudo con un nivel aire-líquido, rodeado por la inflamación del parénquima. Si la cavidad se comunica con los bronquios, los organismos pueden aislarse a partir de esputo. La broncoscopia diagnóstica puede estar indicada para excluir a un cuerpo extraño y obtener muestras microbiológicas. Los abscesos pulmonares por lo general responden a la terapia antimicrobiana apropiada con clindamicina, penicilina G o ampicilina-sulbactam(32).

La mayoría de los niños se recupera de la neumonía rápida y completamente, aunque anomalías radiográficas pueden tardar de 6 a 8 semanas para volver a la normalidad.

### **5.3 Neumonía asociado al cuidado de la salud**

Neumonía asociada al cuidado de la salud (NACS) se define como el desarrollo de la neumonía, que no estaba incubando en el momento del ingreso en el hospital, por lo menos 48 horas después de que el paciente ha sido ingresado en el hospital. El espectro de la neumonía asociada al cuidado de la salud coloca una inmensa carga sobre los costos crecientes de la atención de salud, además de los efectos adversos sobre el resultado esperado enfermedad. Bacilos Gram-negativos (*Enterobacteriaceae* y *Pseudomonas spp*) y *S. aureus* son los aislamientos más comunes; a diferencia de las neumonías adquiridas en la comunidad, *S. pneumoniae* no es un patógeno importante en las infecciones asociadas al cuidado

de la salud.

Actualmente, es la infección asociada al cuidado de la salud más común, representando el 13-18% de todas las infecciones en Brasil, así como de las tasas de morbilidad y mortalidad, siendo este último hasta el 60% en las UCI. La tasa de mortalidad entre los pacientes con NACS es de aproximadamente 50%, mientras que entre los pacientes sin infección pulmonar es drásticamente inferior(33).

En las UCIP existe alto riesgo de neumonía asociada al cuidado de la salud por la prevalencia de factores de riesgo, tales como la presencia de una enfermedad grave, el estado inmunitario trastornado, y antibioterapia prolongada, invariablemente acompañada por el uso de dispositivos y procedimientos invasivos; los organismos más frecuentemente implicados son bacterias. Aunque se han descritos neumonía asociada al cuidado de la salud por adenovirus asociada a ventilación mecánica (NAVM) en Niños con estancia Prolongada(34). Durante la pandemia de influenza AH1N1 2009 se encontró evidencia de infección mixta en muestras de 22 (29%) de 77 pacientes, incluyendo 10 por *Streptococcus pneumoniae*(35).

#### **5.4 Neumonía aspirativa**

Se produce en pacientes debilitados o en aquellos que aspiran contenido gástrico en estado inconscientes (por ejemplo, después de un accidente cerebrovascular) o durante vómitos repetidos. Estos pacientes tienen una arcada anormal y reflejos de

deglución que facilitan la aspiración. La neumonía resultante es en parte química, como resultado de los efectos sumamente irritantes del ácido gástrico, y en parte bacteriana. Aunque se supone que las bacterias anaerobias predominan, estudios más recientes implican gérmenes aerobios en cantidad considerable. Este tipo de neumonía es a menudo necrotizante, sigue un curso clínico fulminante, y es una causa frecuente de muerte en las personas con predisposición(36).

### **5.5 Absceso Pulmonar**

Consisten en un área localizada de necrosis supurativa dentro del parénquima pulmonar, resultando en la formación de una o más cavidades. El término de neumonía necrosante se utiliza para describir un proceso similar que resulta en múltiples cavitaciones pequeñas; a menudo coexiste o evoluciona hacia un absceso pulmonar, por lo que esta distinción se torna un tanto arbitraria(32).

El organismo causante se puede afectar el pulmón por cualquiera de los siguientes mecanismos:

- La aspiración de material infectado de dientes cariados durante cirugía oral, la anestesia, coma o intoxicación alcohólica y en pacientes debilitados con reflejos de tos deprimidos.
- La aspiración de contenido gástrico, por lo general va acompañado por organismos infecciosos de la orofaringe.
- Como una complicación de la neumonía bacteriana necrotizante, especialmente

las causadas por *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas spp*, y rara vez, el neumococo tipo 3. Infecciones micóticas y bronquiectasias también pueden provocar abscesos pulmonares.

- El embolismo séptico, de tromboflebitis séptica o de endocarditis infecciosa del lado derecho del corazón.
- Además, abscesos pulmonares pueden ser resultado de la diseminación hematógena de bacterias en la infección piógena diseminada. Esto ocurre más característicamente en bacteriemia estafilocócica y a menudo resulta en múltiples abscesos pulmonares.

## **5.6 Autopsia en neumonía**

La amplia gama de síntomas y etiologías de la neumonía, puede hacer considerablemente difícil e impreciso el diagnóstico, por lo que la necropsia es una herramienta útil para hacer un diagnóstico más válido y así retroalimentar al personal médico. La integración de esta información en los programas de mejora de la calidad institucional mejora el rendimiento clínico. La autopsia es también una herramienta muy valiosa para resolver las disputas médicas. A pesar de la abrumadora evidencia científica de los méritos del examen post-mortem en la práctica médica moderna, las tasas de autopsia han caído durante las últimas décadas, y esta estadística se aplica tanto a los países desarrollados y en desarrollo(37, 38).

Un estudio realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital



Infantil de la Cruz Roja “Rafael Henao Toro” de la ciudad de Manizales, Colombia entre el 2006 y 2007, en 341 pacientes pediátricos críticos cuya edad media fue 6.8 años, encontraron que las enfermedades más prevalentes son las infecciosas y entre ellas la de origen pulmonar y sepsis fueron las de mayor proporción (43,8% y 27,71%, respectivamente). De todas las causas de ingreso la mortalidad global de 14.15%(39), lo que evidencia que esta patología infecciosa ocupa un lugar importante dentro de la morbilidad de las UCIP.

#### **5.6.1. Necropsia y etiología.**

La identificación de los agentes patógenos que causan neumonía durante la vida está limitada por varios factores. Es difícil obtener muestras de tejido pulmonar en el sitio de la infección. El diagnóstico se basa en la evaluación de muestras clínicas, como hemograma o esputo utilizando técnicas microbiológicas estándar de resultados de los cultivos. Otros estudios pueden ser más representativos de la zona afectada, como el esputo inducido, lavados broncoscópicos del tracto respiratorio inferior o aspirados directos del pulmón.

Otro factor que dificulta el estudio diagnóstico microbiológico de la neumonía es la gran cantidad de organismos (que pueden o no ser patógenos) que habitan en el tracto respiratorio superior, sitio de recolección de muestra. Por ejemplo, *S. pneumoniae*, también puede encontrarse colonizando la nasofaringe de la mayoría de los niños de 5 años de edad. Esto reduce la especificidad de las pruebas de PCR u otras pruebas que se realizan en muestras como esputo o cultivo nasofaríngeo

tomadas o que entran en contacto con las vías respiratorias superiores.

Un diagnóstico etiológico de la neumonía se puede hacer por medio de la histología, donde los patógenos son indicados por cambios característicos de tejidos tales como la inflamación granulomatosa en la tuberculosis o cuerpos de inclusión virales (tabla 1).

La neumonía bacteriana presenta 2 patrones de distribución anatómica: bronconeumonía lobulillar y neumonía lobar en donde histológicamente predomina la ocupación alveolar y bronquiolar por polimorfonucleares. Se han descrito cuatro fases: congestión, hepatización roja, hepatización gris y resolución.

En la fase de congestión el pulmón es pesado, edematoso y de color rojizo, en el microscopio se observa congestión vascular, liquido intraalveolar pocos neutrófilos y en ocasiones presencia de bacterias. En la fase de hepatización roja se observan abundantes neutrófilos y eritrocitos intraalveolares, macroscópicamente el pulmón adopta una consistencia firme parecida al hígado. En la fase de hepatización gris hay desintegración de eritrocitos y persistencia de polimorfonucleares.

Organismos específicos se pueden identificar usando morfología y tinción histoquímica o inmunohistoquímica. Además, la autopsia puede revelar condiciones pulmonares que simulan clínicamente la neumonía, como la malaria, la neumonía intersticial linfocítica (LIP), neumonía aspirativa o insuficiencia cardíaca aguda.

En estudios poblacionales, como el realizado en Zambia(40) 264 casos pediátricos

fatales, las causas más comunes de muerte fue la neumonía bacteriana piógena (44%), seguido por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, 22%), neumonía por citomegalovirus (16%) la tuberculosis pulmonar (20%), y había una alta prevalencia de infecciones duales (48 % en los casos de VIH-positivos y 33% en los casos VIH negativas). Los autores concluyeron que la autopsia representó la mejor manera de obtener datos etiológicos precisos sobre las causas de la neumonía.

Tabla 1. Patrones de infección vírica

<b>GERMEN</b>	<b>INCLUSIONES NUCLEARES</b>	<b>INCLUSIONES CITOPLASMATICAS</b>	<b>EFEECTO CITOPATICO</b>	<b>HISTOLOGIA</b>
Citomegalovirus	-Redondas, largas simples basófilas -Halo claro perinuclear.	-Granulares múltiples pequeñas basófilas o anfofílicas	En epitelio, endotelio fibroblastos o macrófagos, puede haber células gigantes multinucleadas	Lesiones necroinflamatorias miliares con neutrófilos
Herpes simple	Denso eosinofílico rodeado por un halo claro. -Cromatina basófila	Ninguno	Células gigantes multinucleadas. Moldeamiento nuclear. Marginación de la cromatina, usualmente en la periferia de las áreas de necrosis	Bronquiolitis/Bronquitis necrotizante. Detritus intraalveolares.
Adenovirus	Temprano: Densos eosinofilos con halo perinuclear  Tardío: Núcleos desvanecidos basófilos o anfofílicos (tipo mancha) .	Ninguno	Núcleos grandes, sin aumento del citoplasma.	Daño alveolar difuso. Bronquiolitis necrotizante. Destrucción epitelial. Cariorrhexis
Virus sincitial respiratorio	Ninguno	Pequeña, sutil eosinofílica paranuclear	Células gigantes multinucleadas	Necrosis epitelial con inflamación crónica peribronquiolar, bronquial e intersticial.

El diagnóstico de tuberculosis pulmonar es importante, porque es tratable, contagiosa y puede contribuir a un desenlace fatal, pero también puede ser difícil, especialmente en los niños infectados por el VIH. Normalmente, la tuberculosis se diagnostica sobre la base de los hallazgos clínicos y radiológicos, pero estas características son a menudo compartidas con otras infecciones oportunistas, lo que reduce su especificidad en el diagnóstico. El estudio de autopsia Zambia demostró una alta prevalencia de tuberculosis pulmonar. Sin embargo, en otro estudio de 93 niños infectados por el VIH en Sudáfrica(41), confirmaron el diagnóstico de la tuberculosis del tejido pulmonar en sólo el 4% de los pacientes. Entre los pacientes que habían estado en tratamiento empírico para la tuberculosis antes de la muerte, el 18% no tenía pruebas post mortem de la enfermedad activa en el pulmón. Esta discrepancia se pudo haber presentado debido a un tratamiento eficaz o podría indicar diagnósticos clínicos erróneos porque otros patógenos, específicamente citomegalovirus y *P. jirovecii*, se encontraron en la autopsia. La evaluación histológica del tejido pulmonar mejora el diagnóstico y proporciona la garantía de calidad del diagnóstico antemortem.

Ya sea que se realice el diagnóstico histológico o microbiológico, y encontrar un microorganismo (sobre todo en una infección mixta) no quiere decir que sea la causa directa de la enfermedad o la muerte. Por ejemplo, una de las principales causas de muerte en las pandemias de influenza es la neumonía bacteriana piógena secundaria. Sin embargo, un enfoque dual, donde el patrón histológico de la enfermedad puede estar relacionado con los resultados microbiológicos,

fortalecería la atribución de causalidad.

### **5.6.2 Inconvenientes de los estudios de autopsia**

Hay varios problemas potenciales con los estudios de autopsia. En primer lugar, el sesgo inherente a los datos de la autopsia, debido a la selección de los casos mortales, los casos sobrevivientes pueden tener una etiología diferente, menos patógena. En segundo lugar, los modelos de consentimiento aseguran que la patología sólo se estudia en una proporción de casos mortales, que pueden introducir un sesgo si un patógeno en particular es común en un grupo donde la autopsia era inaceptable por razones religiosas o culturales. Problemas adicionales incluyen la contaminación microbiológica de tejido post mortem y la falta de sensibilidad de la detección debido a la meticulosidad de un patógeno o elección de la prueba de diagnósticas(42).

Dar el consentimiento para una autopsia es difícil. Para algunas familias, el deseo de conocer la causa de la muerte o el conocimiento de los resultados de estudio para beneficio futuro de otros pacientes, pueden superar cualquier objeción a una autopsia. Los factores que influyen negativamente en el consentimiento incluyen: pobre actitud por el personal para pedir el consentimiento, objeciones religiosas o culturales, las preocupaciones sobre la mutilación del cuerpo, la interferencia con los arreglos del funeral, la percepción de que el procedimiento no es beneficiosa para el paciente o la falta de interés en la justificación del estudio(42).

La obtención del consentimiento requiere formación en sensibilidad, y debe ser realizado por médicos o enfermeras que están familiarizados con las causas del estudio, con el fin de reducir las dificultades de lenguaje y explicar las razones de solicitud. Idealmente, serían asesores capacitados que estén en condiciones de abordar adecuadamente sus propias emociones y las de los padres, así como respuestas a todas las preguntas y establecer un vínculo personal para los padres para que pudieran regresar y hablar en el futuro si lo desean(42).

La obtención de tejido directamente de la zona enferma es más fácil en la autopsia abierta. Métodos percutáneos tienen mayor riesgo de falla en la selección de tejido patológico, por lo que es importante correlacionarlos exámenes clínicos antemortem y radiográficos. Varios agentes patógenos, tales como *S. pneumoniae*, son altamente sensibles a la temperatura y son destruidos por la refrigeración (a veces utilizado para preservar los órganos antes de la autopsia), mientras que la desecación de una muestra antes de la prueba microbiológica puede destruir patógenos virales. Se requiere una estrecha cooperación entre el patólogo y el microbiólogo para procesar muestras microbiológicas durante la autopsia lo más rápido posible. Esto presenta problemas si el consentimiento para el muestreo se retrasa y si el laboratorio se encuentra distante del sitio de la biopsia(42).

Una proporción de diagnósticos microbiológicos post mortem no podrá ser interpretable debido a la contaminación, y el éxito requiere una técnica estéril, así como la elección del método de cultivo apropiado (tal como con los patógenos fúngicos o *M. tuberculosis*) que puede no ser una primera línea de prueba

microbiológica. La capacidad de un examen de autopsia para distinguir entre el resultado de la contaminación microbiológica en representación positiva o un organismo verdaderamente causal aumentará si el resultado se puede comparar con las muestras antemortem, o la histología concurrente, criterios que pueden ser complicados de cumplir(42).

Ejemplos de estudios de autopsia abierta post mortem de países como Zambia y Costa de Marfil confirman la viabilidad práctica de hacer estos estudios en pacientes con neumonía. Sin embargo, su principal desventaja es la baja tasa de consentimiento; por ejemplo, sólo el 25% de las familias en Lusaka consintió en realizar autopsia. También dependen de encontrar patólogos experimentados, que pueden examinar material de autopsia adecuada, en laboratorios microbiológicos adecuados, y de apoyo clínico.

El diagnóstico de la causa de la neumonía fatal es importante en la identificación de nuevos patógenos y orientar las estrategias de tratamiento y prevención en la era post vacunal. La inclusión de los exámenes post-mortem puede mejorar el cumplimiento de estos objetivos en los estudios etiológicos. Pruebas antemortem de sangre y muestras del tracto respiratorio superior puede ser difícil y carecen de sensibilidad y especificidad. El examen post mortem del tejido pulmonar ofrece la oportunidad de establecer un diagnóstico si no se sabe, o confirmar un diagnóstico antemortem incierto. El examen histológico puede identificar agentes patógenos específicos, se puede corroborar un diagnóstico microbiológico, y puede a menudo revelar etiologías infecciosas inesperadas. Es probable que los nuevos agentes



patógenos se descubran a partir del tejido patológico, lo que lleva a la investigación de las respuestas de acogida que justificarán las dificultades que implica la realización de autopsias en los entornos más exigentes.

## **6. Objetivos**

### **6.1 Objetivo general.**

Conocer la concordancia entre el diagnóstico clínico y los resultados anatomopatológicos de los niños que fallecieron por neumonía en dos unidades de cuidado intensivo pediátrico de dos instituciones en la ciudad de Bogotá entre enero de 2008 y diciembre de 2015.

### **6.2 Objetivos específicos.**

- Identificar los casos fallecidos con neumonía por hallazgos clínicos a los que se les realizó autopsia médica y los casos con diagnóstico de neumonía por hallazgos anatomopatológicos.
- Describir las características demográficas de esta población.
- Describir los hallazgos clínicos y paraclínicos sugestivos de neumonía.
- Describir los hallazgos anatomopatológicos pulmonares de estos casos.
- Estimar la frecuencia de casos de neumonía viral o bacteriana por criterios clínicos y por criterios anatomopatológicos.
- Estimar el grado de concordancia de los hallazgos clínicos y los anatomopatológicos.
- Explorar la sensibilidad y especificidad de la PCR y procalcitonina para discriminar la infección viral y bacteriana según los hallazgos anatomopatológicos.

## **7. Metodología propuesta**

### **7.1 Tipo de estudio**

Estudio de concordancia.

### **7.2 Sitio de investigación**

Fundación Hospital de la Misericordia y Hospital de San José.

Servicios de cuidado intensivo pediátrico y patología.

### **7.3 Población**

#### **7.3.1 Población universo**

Pacientes en edad pediátrica que fallecen en una unidad de cuidado intensivo pediátrica.

#### **7.3.2 Población objeto**

Pacientes en edad pediátrica que fallecen en las Unidades de Cuidado Intensivo pediátrica de la Fundación Hospital de la Misericordia y del Hospital de San José, desde el 1 de enero de 2009 hasta diciembre 2015.

## **7.4 Criterios de selección**

### **7.4.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes que fallecieron en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico y se les realizó autopsia clínica.

### **7.4.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes a quienes se les realizó la autopsia en otro centro distinto a los centros de estudio (Ej. medicina legal).

## **7.5 Muestra y muestreo**

Se realiza un muestreo no probabilístico por conveniencia. Se tomarán las bases de datos de autopsias realizadas desde enero de 2008 hasta diciembre 2015.

Para el tamaño de muestra no encontramos estudios previos en el tema. Se encontró un estudio en adultos (9) que mostró un grado de concordancia kappa 0,61 IC95% (0,54-0,70). Se encontró adicionalmente un reporte de infección pulmonar en autopsias pediátricas que mostró que la prevalencia de neumonía fue de 31%(9). Esto es similar a lo encontrado en el estudio de adultos de 38%.

Con base en estos datos se tomó como referencia un índice kappa esperado de 0,6 e intervalo de confianza del 95% con una precisión de al menos 0,15; una proporción

de 38% en autopsias y 28% en diagnóstico clínico, se requiere un numero de autopsias de al menos 120.

Se revisó el número de autopsias realizadas desde 2009 en los 2 centros y se espera cumplir el tamaño muestral.

No se realizó ningún calculo muestral para el objetivo secundario exploratorio de calcular la sensibilidad y especificidad de la PCR y la procalcitonina.

## 7.6 Definición y descripción de variables

Variable	Definición	Tipo Variable	Escala Medición	Tabulación
<b>Edad</b>	Edad cronológica calculada por la fecha de nacimiento menos la fecha de autopsia	Cuantitativa	Razón	Edad cumplida en años, para menores de un año en meses.
<b>Sexo</b>	Tomada de la historia clínica. Característica anatómica.	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
<b>Diagnóstico clínico neumonía</b>	Diagnóstico realizado 7 días antes de la muerte por el médico tratante	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Temperatura alta</b>	Temperatura máxima documentada al diagnóstico de neumonía	Cualitativa	Razón	Temperatura grados °C
<b>Frecuencia respiratoria alta</b>	Frecuencia respiratoria máxima documentada al diagnóstico de neumonía	Cualitativa	Razón	Frecuencia respiratoria por minuto

Variable	Definición	Tipo Variable	Escala Medición	Tabulación
<b>Hallazgos a la auscultación</b>	Hallazgos auscultatorios descritos al diagnóstico de neumonía	Cualitativa	Nominal	1. Normal 2. Sibilancias/roncus 3. Crébitos/soplo tubárico
<b>Saturación de Oxígeno baja</b>	Relación SatpO2/FiO2 baja al momento del diagnóstico de neumonía	Cualitativa	Razón	SatO2/FiO2
<b>Infiltrados en radiografía en Diagnostico</b>	Opacidades de parénquima pulmonar descritos por radiología al momento del diagnóstico	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Infiltrados RX antes muerte</b>	Opacidades de parénquima pulmonar descritos por radiología en último estudio antes de la muerte	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Desnutrición crónica</b>	-2DS de talla/edad en menores de 5 años	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Desnutrición aguda</b>	-2 DS de Peso/talla en menores de 5 años	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Inmunodeficiencia</b>	Descripción medica de inmunodeficiencia sospechosa o confirmada	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Corticoide</b>	Uso de corticoide documentado en la historia antes del dx de neumonía	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Cáncer</b>	Dx documentado en la historia clínica	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Asma/Bronquiolitis</b>	Dx durante la hospitalización de bronquiolitis o crisis asmática	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Hemocultivos</b>	Hemocultivos tomados durante el dx de neumonía	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Cultivo secreción traqueal</b>	cultivos tomados durante el dx de neumonía	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Germen aislado</b>	Germen aislado en los cultivos	Cualitativa	Nominal	Nombre del germen

Variable	Definición	Tipo Variable	Escala Medición	Tabulación
<b>Cultivo pleural</b>	Cultivos tomados durante el diagnóstico de neumonía	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Virus documentado</b>	Virus documentado por pruebas directas o indirectas	Cualitativa	Nominal	Nombre del virus
<b>Proteína C reactiva</b>	Valor máximo documentado al dx de neumonía	Cualitativa	Razón	Numero entero
<b>Leucocitos</b>	Valor máximo documentado al dx de neumonía	Cualitativa	Razón	Numero entero
<b>Neutrófilos</b>	Valor máximo documentado al dx de neumonía	Cualitativa	Razón	Numero entero
<b>Procalcitonina</b>	Valor máximo documentado al dx de neumonía	Cualitativa	Razón	Numero entero
<b>Estancia</b>	Tiempo en días de duración en la UCIP desde el ingreso hasta el deceso	Cuantitativa	Discreta	Numero entero (días)
<b>Hospitalización previa al ingreso a ucip</b>	Estuvo hospitalizado en servicio médico antes de ingreso a la UCI	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Diagnóstico clínico de muerte</b>	Causa inmediata de muerte reportada por el médico tratante	Cualitativa	Nominal	Hacer lista
<b>Diagnósticos anatomopatológicos</b>	Diagnóstico al momento de realizar el estudio anatomopatológico	Cualitativa	Nominal	Hacer lista

Variable	Definición	Tipo Variable	Escala Medición	Tabulación
<b>Grado de acuerdo Spiliopoulou</b>	Categorización del grado de acuerdo entre el diagnóstico clínico y anatomopatológico de acuerdo al estudio de Spiliopoulou y col	Cualitativa	Nominal	1. causa de muerte sugerido por el médico y confirmado por autopsia 2. causa de muerte sugerido por médicos, pero no confirmado la autopsia: 3. Causa de la muerte no sugerido por los médicos 4. Varias causas de muerte sugerido por los médicos 5. Comparación entre el diagnóstico clínico y post mortem no es posible.
<b>Diagnostico anatomopatológico de neumonía</b>	Características anatomopatológicas sugieren presencia de neumonía	Cualitativa	Nominal	1. Si 2. No
<b>Agente causal autopsia</b>	De acuerdo al agente causal	Cualitativa	Nominal	1. Neumonía bacteriana 2. Neumonía viral 3. Ambos 4. Hongos
<b>Tipo de virus</b>	Características anatomopatológicas que permitan la identificación del virus	Cualitativa	Nominal	1. Citomegalovirus 2. Herpes simple 3. Adenovirus 3. Virus sincitial respiratorio
<b>Lesiones intubación orotraqueal</b>	Lesiones presentadas por el procedimiento de intubación orotraqueal reportadas en el estudio anatomopatológico	Cualitativa	Nominal	1. traqueítis aguda erosiva 2. laringitis erosiva 3. edema traqueal 4. laceraciones de la tráquea 5. laceraciones de la laringe 6. úlceras de contacto de la laringe
<b>Localización compromiso pulmonar</b>	Localización de infección	Cualitativa	Nominal	1. Neumonía multilobar 2. Compromiso el pulmón izquierdo 3. Compromiso en el pulmón derecho



## **7.7 Limitaciones, control de errores y sesgos**

### **7.7.1 Limitaciones**

Ya que se trata de un estudio de recolección retrospectiva se limitará a lo descrito en las historias clínicas y hallazgos de autopsias. Para limitar el efecto del sesgo se usarán varios criterios clínicos de diagnóstico y se revisarán las placas de patología de pulmón de los casos reportados como positivos.

Población limitada a dos centros de atención.

No se van a realizar estudios inmunológicos o serológicos para determinar etiología de forma rutinaria se describirán los que se realizan a criterio médico.

### **7.7.2 Sesgos de selección**

Se puede presentar este sesgo dado que la recolección es retrospectiva y la naturaleza del diagnóstico de neumonía clínica tiene baja especificidad. Se controlará este sesgo reportando los criterios clásicos utilizados además del concepto del médico tratante.

### **7.7.3 Sesgo de medición**

Se presenta por la dificultad en la medición de algunas variables subjetivas. Se limita utilizando variables objetivas adicionales para corroborar las subjetivas. En la

realización de las necropsias se utilizaron protocolos establecidos y fueron realizados por personal entrenado o bajo supervisión estricta. También se controlará en el momento de recolección de datos utilizando un instrumento de recolección muy estricto.

### **7.8 Métodos de recolección de datos**

Se recolectará de la UCIP del Hospital San José Centro y de la UCIP de la Fundación Hospital de la Misericordia, la identificación de los pacientes cuyas defunciones ocurrieron entre el 1 de enero de 2008 y diciembre 2015. De estos se escogerán los pacientes con diagnóstico clínico o anatomopatológico de neumonía y se revisarán las historias clínicas y los hallazgos patológicos.

Un instrumento de recolección electrónico será aplicado a cada historia por el investigador principal. Los diagnósticos serán categorizados por sistemas y tabulados en una base de datos en formato Excel.

La base de datos será exportada al software estadístico Stata 11 para su análisis.

## **8. Plan análisis**

Se realiza una descripción univariada según la naturaleza de la variable y su distribución. Las variables cuantitativas se representan por medidas de tendencia central y de localización, las cualitativas por proporciones y frecuencias. Se evaluará la concordancia entre el diagnóstico clínico de neumonía y el diagnóstico anatomopatológico, utilizando un coeficiente Kappa de Cohen. Se presentará un análisis de curvas Roc para la variable PCR y procalcitonina, además de su sensibilidad y especificidad a los puntos de corte definidos por el fabricante usando como patrón de referencia el resultado de autopsia de neumonías bacterianas. Se presenta la información en tablas y figuras según se requiera.

## **9. Consideraciones éticas**

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, actualmente Ministerio de Salud y de la Protección Social, el presente proyecto de investigación corresponde a una investigación “sin riesgo”, ya que se trata de un estudio retrospectivo donde se tomará la información de fuentes escritas y no se tendrá ninguna relación con los pacientes. Sin embargo, será solicitada la autorización a los directivos de las instituciones participantes, para la revisión de las historias de los pacientes incluidos en el estudio.

Los investigadores se comprometen a proteger la confidencialidad de los datos. No se registrará ninguna información que pueda identificar a los participantes y se protegerán los formatos de recolección bajo acceso restringido y seguro.

Además, se asegura que los datos recolectados serán utilizados solo para desarrollar los objetivos planteados en el presente estudio.

El protocolo será sometido al comité de ética de investigación de cada centro y se seguirán las sugerencias de estos comités

## 10.Cronograma de actividades

Las actividades de nuestra propuesta de investigación, se ejecutarán de la siguiente forma:

Mes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Inicio y presentación de propuesta de investigación	x														
Propuesta de metodología para proyecto de investigación		x													
Presentación de propuesta de proyecto de investigación ante Comité institucional			x												
Recolección de datos				x	x	x	x	x							
Análisis de datos								x	x	x					
Presentación de resultados y conclusiones											x	x			
Entrega de proyecto final a comité de investigación													x	x	
Escribir artículo publicación												x	x	x	
Someter a revista Médica															x

## **11.Resultados**

### **Características generales**

Se revisaron en total 199 autopsias. Se excluyeron 141 registros debido a que 53 no contaban con diagnóstico clínico o patológico de neumonía, 38 eran autopsias en neonatos, 33 autopsias de casos no atendido en las instituciones participantes, 17 historias clínicas no se pudieron recuperar. Se incluyeron en el estudio 58 casos, 53 (91,3%) provenientes del Hospital 1. De las autopsias incluidas 63,7% eran de sexo femenino y 70,69% eran menores de 2 años. De los hallazgos clínicos indicativos de neumonía se reportó crépitos y soplo tubárico en 18,9% de los participantes, opacidades en la radiografía de tórax en 82,7% en el momento del diagnóstico y el 82,46% también presentó opacidades en la última radiografía antes del deceso. Como hallazgos clínicos de importancia el 60,34% tenían diagnóstico de asma o bronquiolitis, el 31,03% tenían desnutrición crónica. Otras características clínicas y resultados de reactantes de fase aguda se muestran en la : Tabla .

### **Aislamientos**

Se realizaron hemocultivos en 91,38% de los participantes, cultivos de secreción en 44,83% y líquido pleural en 3,51%. Los principales gérmenes aislados y típicamente asociados a neumonía fueron virus, como el Virus Sincitial Respiratorio en el 21,4% y el virus de la Influenza A en el 3,6%, y bacterias como el *Staphylococcus aureus* (13%), *Klebsiella pneumoniae* (11,1%), *Haemophilus influenzae* (5,6%), y

*Streptococcus pneumoniae* (1,9%). El total de gérmenes aislados se presentan en la Figura 1.

En los casos de neumonía por autopsia, los patrones histológicos de infección corresponden a bacterias en 61,7%, virus 29,41%, hongos 5,88% y patrón de virus y bacteria en 2,94%.

### **Concordancia**

De los 58 casos, 24 no corresponden a neumonía por autopsia y 1 caso no tuvo diagnóstico clínico de neumonía. Los 33 casos que presentaron acuerdo representa un 56,9% con un índice Kappa negativo de 0,03 (IC95% de -0,11 a 0,04) Tabla . Los casos no confirmados por autopsia corresponden en un 50% a daño alveolar difuso, 28,83% edemas pulmonares, 16,66% hemorragias alveolares, 12,50% de neumonía organizada, 8,33% con hallazgo de displasia broncopulmonar y el 4,2% a granuloma por cuerpo extraño.

El único caso negativo por clínica, pero positivo por autopsia, correspondió a un paciente de 18 meses con cuadro de diarrea y vómito de siete días de duración, y un pico único de fiebre no cuantificado, consulta en dos ocasiones a dos instituciones diferentes, y dan manejo con sales de rehidratación oral. Presenta empeoramiento del cuadro que lleva a consultar a institución. Se toma radiografía de tórax al ingreso que no evidencia consolidaciones, gases venosos centrales con acidemia metabólica, hipocalcemia severa y glucosa elevada, sin cetonemia, hipocalcemia severa control, por signos de hipoperfusión se inicia terapia hídrica y

se hospitaliza en la UCIP, se deja como cuadro de choque hipovolémico secundario a diarrea de alto gasto con compromiso ácido base e hidroelectrolítico severo en corrección. Al segundo día de hospitalización en la UCIP persiste con episodios diarreicos y presenta cuadro bizarro de alteración del estado de conciencia, con acidemia metabólica con anión GAP normal. Se sospecha un error innato del metabolismo por lo que se solicita estudios diagnósticos, sin embargo, presenta parada respiratoria al tercer día de hospitalización y fallece. La autopsia reporta disfunción orgánica y hallazgos compatibles con neumonía de probable origen bacteriano.

### **Análisis bivariado**

Las opacidades en la radiografía al momento del diagnóstico presentaron mayor frecuencia en los casos de autopsia positiva 64,58% que en los casos negativos 35,42%, con el único resultado estadísticamente significativo ( $p=0,043\%$ ). Son llamativas las diferencias clínicas en los casos de desnutrición crónica (66,67 vs 33,33%), asma-bronquiolitis (62,86 vs 37,14%), aislamiento microbiológico de un germen típicamente pulmonar (72,73 vs 27,27%) y presencia de alteración en los hallazgos auscultatorios, mayor edad  $41,79 \pm 60,9$  vs  $23,3 \pm 35,25$  meses, mayores niveles de procalcitonina ( $2,91 \pm 3,77$  vs  $1,69 \pm 3,06$  ng/mL), así como mayores niveles de neutrófilos absolutos ( $9,95 \pm 9,45$  vs  $6,61 \pm 5,45$ ), sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos dados por el bajo poder de la muestra. Este y otros hallazgos de interés se observan en la Tabla .



## 12. DISCUSIÓN

El presente estudio muestra una pobre correlación entre los diagnósticos clínicos de neumonía y los hallazgos de autopsia principalmente porque se confunden otras causas de ocupación pulmonar que no son neumonía como el daño alveolar, edema y hemorragia. Al examinar posibles determinantes que ayuden a mejorar la concordancia solo el hallazgo radiológico al diagnóstico fue significativo, pero se evidencia diferencias clínicas importantes en otras variables clínicas y paraclínicas.

Es importante resaltar que el promedio de edad en los casos negativos fue menor de 2 años (23,4 meses), lo que evidencia la dificultad en el diagnóstico por la poca especificidad de síntomas clínicos que presenta esta población,(10) además de la variación clínica dada por el agente etiológico que puede dar lugar a una consolidación pulmonar o a una inflamación más difusa.(11)

En la actualidad, los datos derivados de la autopsia, representan el estándar de oro para determinar el diagnóstico de neumonía, ya que la historia clínica y los exámenes complementarios pueden tener una tasa de error hasta del 30% (12). Los resultados de esta investigación mostraron que no existe un grado de acuerdo y el porcentaje de error en el diagnóstico de neumonía fue alto. Al revisar los diagnósticos de los pacientes negativos de neumonía en la autopsia, estos correspondieron a patologías pulmonares, que son frecuentes en el paciente crítico lo cual puede dar hallazgos clínicos similares y radiológicos compatibles con infección pulmonar.

Solo en un caso el diagnóstico de neumonía no se realizó de forma clínica. El paciente descrito no presentó síntomas típicos de neumonía, ni aumento de frecuencia respiratoria, la cual se puede presentar también en los casos de deshidratación por diarrea, secundaria a acidosis metabólica (13). La radiografía de tórax no reportó signos de consolidación, lo cual descarta el diagnóstico de neumonía. Por último, la combinación de diarrea y neumonía se ha descrito que incrementa considerablemente la mortalidad (14).

Los hallazgos auscultatorios tienen una sensibilidad variable, que dependen del tiempo entre el inicio del cuadro y realización del examen. Se ha descrito el soplo tubárico en 28% de las consolidaciones (15). En este estudio fue mucho más frecuente en los casos positivos de autopsia. Las sibilancias se han descrito en 30% de los pacientes con neumonía por mycoplasma (15) y también fueron mucho más frecuentes en este estudio en los pacientes positivos para neumonía en la autopsia.

La presencia de opacidad en la radiografía al momento del diagnóstico, se reportó más frecuente en la autopsia con neumonía con resultados estadísticamente significativos. Esto evidencia la utilidad de la radiografía en la realización del diagnóstico acertado en el paciente críticamente enfermo, a pesar de las bajas tasas de sensibilidad reportada en población con neumonía no complicada en adultos (sensibilidad de 43.5% [IC95% 36.4%-50.8%]) y niños (sensibilidad de 58% [0.43-0.72]) (16, 17).

Se han identificado varios biomarcadores con el ánimo de mejorar el diagnóstico de infecciones locales y sistémicas, diferenciar infecciones bacterianas, virales o fúngicas, y en última instancia dirigir la terapia antibiótica. Entre ellas, la procalcitonina se encuentra entre los más estudiados (18-20). Los valores de procalcitonina en los pacientes con reporte positivo por autopsia fue clínicamente mayor lo que apoya la herramienta para inferir los casos de neumonía severa. Se requieren más estudios con diferente metodología que puedan corroborar este planteamiento.

La identificación del agente etiológico es difícil y se logra en alrededor del 30-40% de los casos, (21) los virus son la causa más frecuente en menores de 5 años, siendo el más representativo el VSR (13). Los hallazgos de esta investigación encontraron que en los casos de neumonía clínica los virus fueron los principales agentes aislados, sin embargo, en los casos de autopsia positiva, las bacterias fueron el patrón histológico más frecuente, esto puede deberse a que en los casos de neumonía severa se encuentran frecuentemente asociada a bacteriemia, lo que explica que el agente pudo ser identificado en estos pacientes (22).

Ya sea que se realice el diagnóstico histológico o microbiológico, y encontrar un microorganismo (sobre todo en una infección mixta) no quiere decir que sea la causa directa de la enfermedad o la muerte. Por ejemplo, una de las principales causas de muerte en las pandemias de influenza es la neumonía bacteriana secundaria (23). Sin embargo, un enfoque dual, donde el patrón histológico de la

enfermedad puede estar relacionado con los resultados microbiológicos, fortalecería la atribución de causalidad.

En estudios poblacionales similares a este, como el realizado en Zambia(24) casos pediátricos fatales, las causas más comunes de muerte fue la neumonía bacteriana piógena (44%), seguido por *Pneumocystis jirovecii* (PCP, 22%), la neumonía por citomegalovirus (16%) la tuberculosis pulmonar (20%), y había una alta prevalencia de infecciones duales (48% en los casos de VIH-positivos y 33% en los casos VIH negativas). Los autores concluyeron que la autopsia representó la mejor manera de obtener datos etiológicos precisos sobre las causas de la neumonía. Esta población difiere de la de este estudio en la alta prevalencia de VIH y, secundario, de infecciones oportunistas.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran el pequeño número de pacientes incluidos, con lo cual no se pudo encontrar diferencias estadísticamente significativas. Otra limitación consiste en la revisión retrospectiva, donde se limitó a la recolección de lo descrito en la historia clínica. El estudio patológico no contó con pruebas para el diagnóstico detección molecular, tinción histoquímica o inmunohistoquímica, sino a las características histológicas del cambio de tejido, en apoyo con la historia clínica.

El diagnóstico temprano e inicio de tratamiento juegan un papel importante en la disminución de la mortalidad,(25) sin embargo el diagnóstico no siempre es fácil, y la identificación etiológica es poco precisa, en especial en los pacientes que

ingresan en la UCIP, donde el compromiso sistémico secundario a infección puede limitar la especificidad de los síntomas clínicos. El uso de las autopsias como complemento a la educación y formación de especialistas, así como en la retroalimentación del clínico puede mejorar la calidad institucional e incrementar el rendimiento clínico (26, 27).

### **13. CONCLUSIONES**

El grado de acuerdo entre los casos de neumonía clínica y de autopsia son bajos, con una concordancia baja. La consolidación es un hallazgo compatible con los casos diagnosticados de neumonía, pero las opacidades en las imágenes de radiografía pueden no ser siempre consideradas como neumonia. Se necesitan estudios comparativos para predecir la mortalidad en la UCIP, con el fin de dar tratamientos dirigidos y disminuir los inconvenientes de tratamientos no necesarios, así como mejorar la sobrevida.

## 14 Presupuesto

Fuentes			
Rubros	Universidad Nacional		Total
	Desembolsable	No desembolsable	
Personal	45.000.000		45.000.000
Software		500.000	500.000
Computador	2.000.000		2.000.000
Materiales	300.000		300.000
Otros	200.000		200.000
Total- ejecución	47.500.000	500.000	<b>48.000.000</b>

Investigador	Formación	Función	Dedicación		Meses por año		\$/mes (miles)	Total \$
Nombre			h/sem	Meses	primer año	segundo año		
Daniel Castro	Residente cuidado intensivo pediátrico	Investigador principal	20	9	4	5	400.000	36.000.000
		Asesor	5	9	4	5	250.000	9.000.000

Tabla 2. Características generales.

Variables		
<b>Institución participante (n, %)</b>		
Hospital 1	53	91,38
Hospital 2	5	8,62
<b>Sexo (n, %)</b>		
Masculino	21	36,21
Femenino	37	63,79
<b>Grupo Etario (n, %)</b>		
Lactante menor	29	50,00
Lactante Mayor	12	20,69
Preescolar	10	17,24
Escolar	3	5,17
Adolescente	4	6,90
<b>Estado de nutrición global (n, %)</b>		
Bajo peso	4	6,90
Muy bajo peso	17	29,31
Normal	35	60,34
Sobrepeso	2	3,45
Desnutrición crónica (n, %)	18	31,03
Desnutrición aguda (n, %)	11	18,97
Inmunodeficiencia (n, %)	5	8,62
Esteroides (n, %)	17	29,31
Cáncer (n, %)	4	6,90
Asma o bronquiolitis (n, %)	35	60,34
<b>Signos vitales al diagnóstico (m; ds) *</b>		
Temperatura máxima (° C)	37,7	1,01
Frecuencia respiratoria máxima (rpm)	48,2	16,20
<b>Auscultación al diagnóstico (n, %)</b>		
Crépitos/soplo tubárico	11	18,97
Sibilancias/roncus	10	17,24
Auscultación normal	37	63,79
<b>Hallazgos radiológicos en tórax (n, %)</b>		
Opacidades al diagnóstico	48	82,76
Opacidades antes del deceso	47	82,46
<b>Laboratorios al diagnóstico (Med; RIQ) **</b>		
Proteína C reactiva (mg/dL)	9,45	(4,8-16,1)
Procalcitonina (ng/mL)	0,76	(0,24-2,39)
Leucocitos (cel./mm <sup>3</sup> )	11	(6-16)
Neutrófilos absolutos (cel./mm <sup>3</sup> )	7,04	(2,85-10,91)

\*m= promedio y ds= desviaciones estándar.

\*\*Med= medianas y RIQ=rangos intercuantiles



**Tabla 3. Concordancia entre el diagnóstico clínico y resultado de autopsia.**

Concordancia		Neumonía por estudio de autopsia			
		Sí		No	
		n	%	n	%
Neumonía por diagnóstico clínico	Sí	33	(57,9)	24	(42,1)
	No	1	(100)	0	(0)
Kappa (IC95%)		-0,0342		-0,11 a 0,04	

**Tabla 4. Análisis bivariado entre los casos con y sin neumonía en la autopsia**

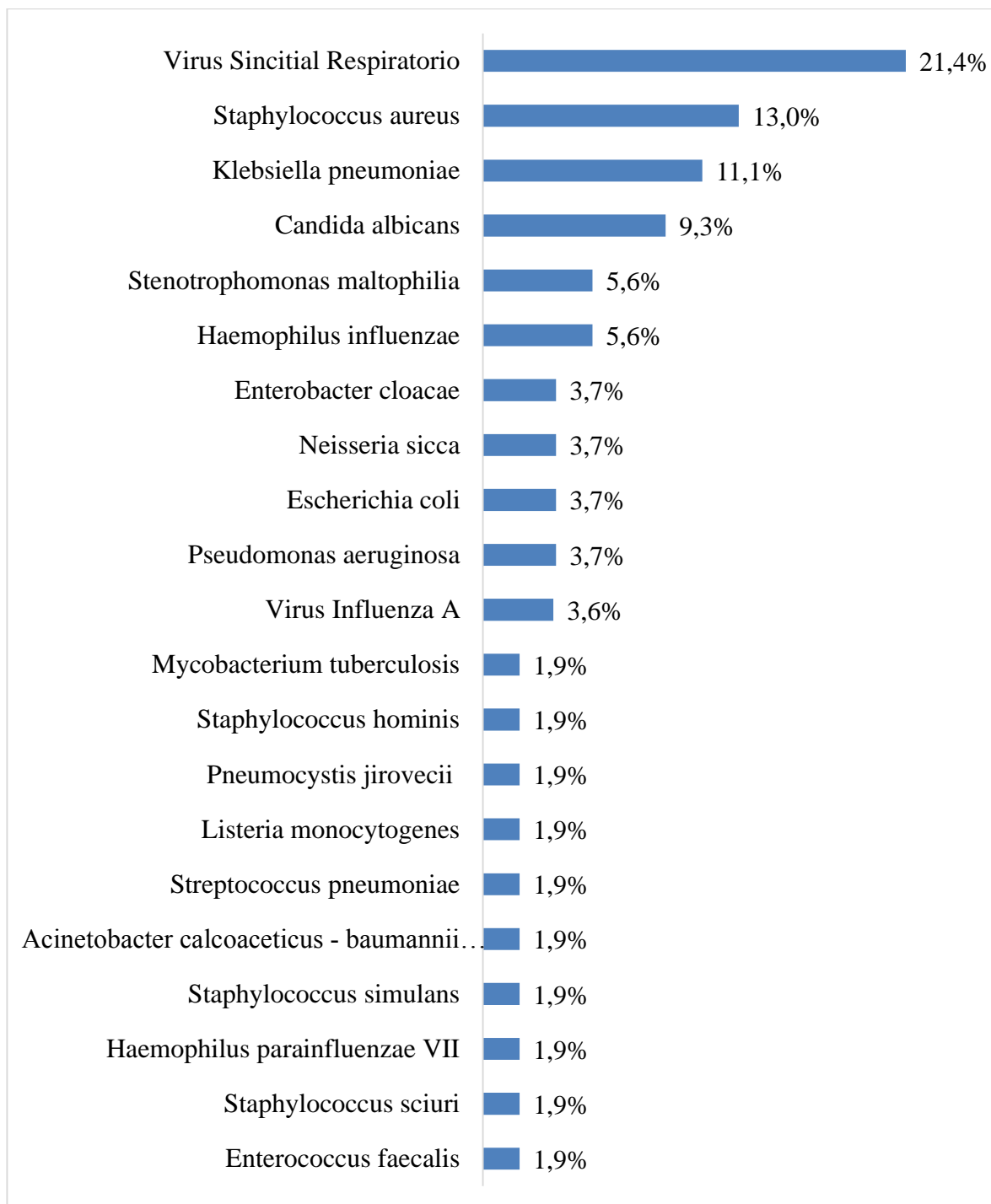
<b>Variables</b>	<b>No neumonía</b>		<b>Neumonía</b>		<b>P**</b>
<b>Institución participante (n, %)</b>					
Hospital 1	24	45,28	29	54,72	0,07
Hospital 2	0	0,00	5	100,00	
<b>Sexo (n, %)</b>					
Masculino	17	45,95	20	54,05	0,35
Femenino	7	33,33	14	66,67	
<b>Edad (m, ds) *</b>	23,3	35,25	41,79	60,9	0,18
<b>Desnutrición crónica (n, %)</b>	6	33,33	12	66,67	0,26
<b>Desnutrición aguda (n, %)</b>	6	54,55	5	45,45	0,41
<b>Esteroides (n, %)</b>	24	70,59	10	29,41	0,61
<b>Asma o bronquiolitis (n, %)</b>	13	37,14	22	62,86	0,42
<b>Signos vitales al diagnóstico (m; ds) *</b>					
Temperatura máxima (° C)	37,3	0,71	37,7	1,2	0,09
Frecuencia respiratoria máxima (rpm)	44,04	13,52	51,1	17,4	0,10
<b>Auscultación al diagnóstico (n, %)</b>					
Crépit/soplo tubárico	4	36,36	7	63,64	0,13
Sibilancias/roncus	13	35,14	24	64,86	
Auscultación normal	7	70,00	3	30,00	
<b>Hallazgos radiológicos en tórax (n, %)</b>					
Opacidades al diagnóstico	17	35,42	31	64,58	<b>0,04</b>
Opacidades antes del deceso	20	42,55	27	57,45	0,88
<b>Laboratorios al diagnóstico (m; ds) *</b>					
Proteína C reactiva (mg/dL)	10,49	9,97	13,05	10,9	0,38
Procalcitonina (ng/mL)	1,69	3,06	2,91	3,77	0,42
Leucocitos (cel./mm <sup>3</sup> )	12,11	10,08	14,14	11,41	0,49
Neutrófilos absolutos (cel./mm <sup>3</sup> )	6,61	5,45	9,95	9,45	0,12
<b>Aislamiento pulmonar***</b>	6	27,27	16	72,73	0,08

\*m= promedio y ds= desviaciones estándar.

\*\*Pruebas pareadas según la naturaleza de la variable prueba t pareada o Mc Nemar

\*\*\*Definido como aislamiento de un germen típicamente asociado a infecciones pulmonares.

**Figura 1. Aislamiento de gérmenes del total de pacientes incluidos.**



## REFERENCIAS

1. Gibson T, Shirley S, Escoffery C, Reid M. Discrepancies between clinical and post mortem diagnoses in Jamaica: a study from the University Hospital of the West Indies. *Journal of clinical pathology*. 2004;57(9):980-5.
2. Peng J, Deng X, Wang G, Duan Y, Peng J, Yin F. A Retrospective Analysis of Pathological and Clinical Diagnoses: Report of 240 Pediatric Autopsies. *Fetal & Pediatric Pathology*. 2012;31(2):63-73.
3. Ortega AC, Melón FO, Fuentes MG, Valderrey FP, Miguel JS, Macho FM. Evaluación de la autopsia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. *An Esp Pediatr*. 1997;46:224-8.
4. Riggs D, Weibley R. Necropsia y unidad de cuidados intensivos pediátricos. *Clin Pediatr*. 1994;6:1363-72.
5. Battle RM, Pathak D, Humble CG, Key CR, Vanatta PR, Hill RB, et al. Factors influencing discrepancies between pre mortem and post mortem diagnoses. *Jama*. 1987;258(3):339-44.
6. López-Collada V, Coronel-Martínez D. Discrepancia entre los diagnósticos clínicos y por autopsia en un Hospital Pediátrico de tercer nivel.
7. Burns JP, Sellers DE, Meyer EC, Lewis-Newby M, Truog RD. Epidemiology of Death in the PICU at Five US Teaching Hospitals\*. *Critical care medicine*. 2014;42(9):2101-8.
8. Theodoratou E, Zhang JSF, Kolcic I, Davis AM, Bhopal S, Nair H, et al. Estimating pneumonia deaths of post-neonatal children in countries of low or no death certification in 2008. *PloS one*. 2011;6(9):e25095.
9. Craver R, Springer J, Begue R. Infections in a Children's Hospital Autopsy Population. *Fetal and pediatric pathology*. 2014;33(3):135-44.
10. Ebell MH. Clinical diagnosis of pneumonia in children. *Am Fam Physician*. 2010;82(2):192-3.
11. Edin A, Granholm S, Koskiniemi S, Allard A, Sjöstedt A, Johansson A. Development and Laboratory Evaluation of a Real-Time PCR Assay for Detecting Viruses and Bacteria of Relevance for Community-Acquired Pneumonia. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2015;17(3):315-24.
12. Ferrero F, Torres F, Noguerol E, González N, Lonegro L, Chiolo MJ, et al. Evaluación de dos métodos estandarizados de interpretación de radiografías de tórax en niños con neumonía. *Archivos argentinos de pediatría*. 2008;106(6):510-4.
13. Tsung JW, Kessler DO, Shah VP. Prospective application of clinician-performed lung ultrasonography during the 2009 H1N1 influenza A pandemic: distinguishing viral from bacterial pneumonia. *Critical ultrasound journal*. 2012;4(1):1-10.
14. Waris ME, Toikka P, Saarinen T, Nikkari S, Meurman O, Vainionpää R, et al. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* Pneumonia in Children. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(11):3155-9.

15. Hasson J, Schneiderman H. Autopsy training programs. To right a wrong. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1995;119(3):289-91.
16. Brooks J, Dempsey J. How can hospital autopsy rates be increased? *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1991;115(11):1107-11.
17. Bayer-Garner IB, Lamps L. Pathologists in a teaching institution assess the value of the autopsy. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2002;126(4):442-7.
18. Spiliopoulou C, Papadodima S, Kotakidis N, Koutselinis A. Clinical diagnoses and autopsy findings: a retrospective analysis of 252 cases in Greece. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005;129(2):210-4.
19. Peres LC. Review of pediatric autopsies performed at a university hospital in Ribeirao Preto, Brazil. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2006;130(1):62-8.
20. Noordam AC, Carvajal-Velez L, Sharkey AB, Young M, Cals JW. Care Seeking Behaviour for Children with Suspected Pneumonia in Countries in Sub-Saharan Africa with High Pneumonia Mortality. *PloS one*. 2015;10(2):e0117919.
21. Walker CLF, Rudan I, Liu L, Nair H, Theodoratou E, Bhutta ZA, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *The Lancet*. 2013;381(9875):1405-16.
22. Moreno-Pérez D, Martín AA, García AT, Montaner AE, Mulet JF, García JG, et al., editors. *Neumonía adquirida en la comunidad: tratamiento ambulatorio y prevención*. *Anales de Pediatría*; 2014: Elsevier.
23. Nascimento-Carvalho CM, Araújo-Neto CA, Ruuskanen O. Association between Bacterial Infection and Radiologically-confirmed Pneumonia among Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015.
24. Kliegman RM. *Nelson textbook of pediatrics*: Saunders Elsevier; 2012.
25. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among US Children. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(9):835-45.
26. Wang Y, Ji W, Chen Z, Yan Y, Shao X, Xu J. Comparison of severe pneumonia caused by Human metapneumovirus and respiratory syncytial virus in hospitalized children. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2014;57(3):413.
27. Feldman C, Anderson R. Recent advances in our understanding of *Streptococcus pneumoniae* infection. *F1000prime reports*. 2014;6.
28. Tajiri T, Tate G, Enosawa T, Akita H, Ohike N, Masunaga A, et al. Clinicopathological findings in fulminant-type pneumococcal infection: Report of three autopsy cases. *Pathology international*. 2007;57(9):606-12.
29. Tajiri T, Tate G, Masunaga A, Miura K, Masuda S, Kunimura T, et al. Autopsy cases of fulminant bacterial infection in adults: clinical onset depends on the virulence of bacteria and patient immune status. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(5):637-45.
30. Torres A, Cillóniz C, Ferrer M, Gabarrús A, Pólvora E, Villegas S, et al. Bacteraemia and antibiotic-resistant pathogens in community acquired pneumonia: risk and prognosis. *European Respiratory Journal*. 2015:ERJ-01525-2014.

31. Domecq JP, Prutsky G, Lazo MdÁ, Salazar C, Montori V, Prevost Y, et al. Precisión de la taquipnea y las retracciones subcostales como signos clínicos para diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad en niños: revisión sistemática y metaanálisis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*. 2012;29(3):337-44.
32. Nicolini A, Cilloniz C, Senarega R, Ferraioli G, Barlascini C. Lung abscess due to *Streptococcus pneumoniae*: a case series and brief review of the literature. *Pneumonologia i alergologia polska*. 2014;82(3):276-85.
33. Martinelli LMB, Boas PJFV, Queluz TT, Yoo HHB. Morphological prognostic factors in nosocomial pneumonia: an autopsy study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36(1):51-8.
34. Vaideeswar P, Bavdekar SB, Biswas P, Sarangarajan R, Bhosale A. Viral ventilator-associated pneumonia: Uncovering tip of the iceberg. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2011;54(2):339.
35. Louie J, Jean C, Chen T, Park S, Ueki R, Harper T, et al. Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May-August 2009. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2009;58(38):1071-4.
36. DiBardino DM, Wunderink RG. Aspiration pneumonia: A review of modern trends. *Journal of critical care*. 2015;30(1):40-8.
37. Bonds LA, Gaido L, Woods JE, Cohn DL, Wilson ML. Infectious diseases detected at autopsy at an urban public hospital, 1996–2001. *American journal of clinical pathology*. 2003;119(6):866-72.
38. Loughrey M, McCluggage W, Toner P. The declining autopsy rate and clinicians' attitudes. *The Ulster medical journal*. 2000;69(2):83.
39. Botero PA, Arango CA, Castaño DM, Castaño JJ, Díaz SL, González L, et al. Morbimortalidad en la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Infantil Universitario de Manizales durante los años 2006 y 2007; Morbidity and mortality in pediatric intensive care unit of Child Hospital Manizales University during 2006 and 2007. *Rev Fac Med(Bogotá)*. 2010;58(1):3-14.
40. Chintu C, Mudenda V, Lucas S, Nunn A, Lishimpi K, Maswahu D, et al. Lung diseases at necropsy in African children dying from respiratory illnesses: a descriptive necropsy study. *The Lancet*. 2002;360(9338):985-90.
41. Rennert W, Kilner D, Hale M, Stevens G, Stevens W, Crewe-Brown H. Tuberculosis in children dying with HIV-related lung disease: clinical-pathological correlations. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2002;6(9):806-13.
42. Turner GD, Bunthi C, Wonodi CB, Morpeth SC, Molyneux CS, Zaki SR, et al. The role of post mortem studies in pneumonia etiology research. *Clinical infectious diseases*. 2012;54(suppl 2):S165-S71.